

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Janine PENOT, née CHEROUX

Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine

Née le 17 juin 1927, au Creusot (Saône-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 1958

**ESSAI SUR LES CIRRHOSSES DU FOIE
AU COURS
DE LA MALADIE FIBRO-KYSTIQUE DU PANCRÉAS
(MUCOVISCIDOSE)**

Président : M. LELONG, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : PENOT

Prénom : JANINE

Nom de jeune fille : CHEROUX

Date de soutenance : 21 juin 1958

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

PENOT (JANINE), née CHEROUX — Essai sur les cirrhoses du foie au cours de la maladie fibro-kystique du pancréas (mucoviscidose). — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 48 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

PENOT (JANINE), née CHEROUX — Essai sur les cirrhoses du foie au cours de la maladie fibro-kystique du pancréas (mucoviscidose). — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 48 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

PENOT (JANINE), née CHEROUX — Essai sur les cirrhoses du foie au cours de la maladie fibro-kystique du pancréas (mucoviscidose). — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 48 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

PENOT (JANINE), née CHEROUX — Essai sur les cirrhoses du foie au cours de la maladie fibro-kystique du pancréas (mucoviscidose). — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 48 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Janine PENOT, née CHEROUX

Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine

Née le 17 juin 1927, au Creusot (Saône-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 1958

**ESSAI SUR LES CIRRHOSSES DU FOIE
AU COURS
DE LA MALADIE FIBRO-KYSTIQUE DU PANCRÉAS
(MUCOVISCIDOSE)**

Président : M. LELONG, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
» » (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
	Tenon LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	FÜNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	N...
	Boucicaut LENÈGRE (J.)
	Broussais SOULIÉ (P.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DE GENNÈS (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
} Baudelocque	MERGER (R.)
} Foch (Suresnes)	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N...
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N...
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Prof. à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	DE SÈZE (S.)
Histologie	VERNE (I.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» (Prof. à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Prof. à titre personnel)	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» (Prof. à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Prof. à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (Prof. à titre personnel)	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» (Prof. à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.)	Anatomie	BUSSER (F.)
	COUINAUD (C.)	pathologique	GOUYGOU (Ch.)
	OLIVIER (G.)		ORCEL (L.)
Anatomie	GAUTHIER-VILLARS		PAILLAS (J.)
pathologique	(Mlle P.) pr. s. ch.	Anesthésiologie	VOURC'H (G.)

MM.

Bactériologie . . .	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
Biologie appl. à l'Educat. phys. et aux Sports .	PLAS (F.)
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COIJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DERObERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique . . .	{ MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . .	CHABAUD (A.)
	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.)
Pathologie chirurgicale . .	

MM.

Pathologie chirurgicale . . .	{ LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHE (G.)
	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>pr. s. ch.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	
Pédiatrie- Puériculture . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie .	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i> <i>pr. s. ch.</i> KELLERSHOHN
Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Stomatologie . .	
Thérapeutique .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale . .	{ ABOULKER (P.) AMELINE (A.) <i>pr. s. ch.</i> HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
		Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
		Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
		Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
		Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
		Médecine légale	GAULTIER
Clinique médicale	{ DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	{ Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
---------------------------	---

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MON MARI

A CHRISTOPHE

A CLAUDINE TISON

AU DOCTEUR M. FERRU

AU DOCTEUR J.-B. MONEGER (*in memoriam*)

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LELONG

Professeur de la Chaire de Clinique de Puériculture
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMY

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NÉZÉLOFF

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE TAN VINH

A MONSIEUR LE DOCTEUR DANIEL ALAGILLE

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAURENCE
MONSIEUR LE DOCTEUR EVEN
MONSIEUR LE PROFESSEUR LELONG
MONSIEUR LE DOCTEUR ROUQUES

EXTERNAT EN PREMIER :

MONSIEUR LE DOCTEUR UHRY
MONSIEUR LE PROFESSEUR DEPARIS

INTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUPERRAT
MONSIEUR LE DOCTEUR KAPLAN
MONSIEUR LE PROFESSEUR LELONG
MONSIEUR LE PROFESSEUR CATHALA
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIEFFRY
MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAJOUANINE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREAU

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE NATIONALE DE MÉDECINE DE POITIERS

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

INTRODUCTION

Le cadre de la maladie fibrokystique du pancréas s'élargit. Aux déterminations pulmonaires et pancréatiques, les premières étudiées parce que les plus patentes, s'ajoutent d'autres désordres. Ainsi le foie paraît fréquemment lésé dans la mucoviscidose. Les lésions hépatiques sont diverses : elles peuvent atteindre les cellules nobles, les vaisseaux, le système kuppferien, les canaux biliaires, le tissu de soutien. Des travaux récents ont mis l'accent sur l'existence de cirrhoses d'un type très particulier. Elles font l'objet de ce travail.

A l'occasion de deux observations, recueillies l'une dans le Service de notre Maître le Professeur M. LELONG, l'autre dans le Service de Monsieur le Professeur LAMY, nous ferons une revue des écrits consacrés aux cirrhoses de la mucoviscidose. Nous en dresserons le tableau clinique, biologique et anatomique ; nous envisagerons les problèmes qu'elles posent, en particulier pathogéniques ; nous verrons enfin si nos observations sont conformes aux descriptions habituelles.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

L'enfant B... Anne-Marie, âgée de neuf mois et demi, entre à l'Hôpital des Enfants-Assistés le 9 avril 1957 pour dénutrition et toux rebelle.

ANTECEDENTS

Il s'agit d'un deuxième enfant. Le père, la mère, un frère de cinq ans sont bien portants.

Anne-Marie est née au terme d'une grossesse normale. Poids de naissance : 2.880 grammes. Accouchement normal. Cri immédiat. Les premiers jours de la vie sont sans incident, en particulier l'émission de méconium se fait normalement. Cependant, l'enfant ne reprend son poids de naissance qu'à un mois et demi.

A partir de ce moment, la croissance est satisfaisante et, à six mois, l'enfant pèse 6 kg. Pourtant les parents notent que les selles sont nombreuses, quatre par jour en moyenne, grumeleuses, mal digérées (régime : Guigoz demi-écrémé). A sept mois, le poids devient stationnaire, des vomissements apparaissent et on change le régime (trois laits de vache, une bouillie au lait, une bouillie au bouillon de légumes). Un mois plus tard, en février 1957, un épisode fébrile avec toux motivent l'hospitalisation à Versailles ; on pense d'abord à une rhino-pharyngite banale, puis à un asthme, mais la toux persiste et la courbe de poids qui était étale (6.500 g à huit mois), accuse une chute rapide ; l'enfant est alors envoyée à l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul.

EXAMEN CLINIQUE (à l'entrée le 9 avril 1957)

On est frappé par la dénutrition et l'existence de dyspnée avec toux impérieuse. La dénutrition est prononcée : cette enfant de neuf mois et demi pèse 5.350 g pour une taille de 68 cm. Le pannicule adipeux a disparu au niveau de l'abdomen et est

mince au niveau des membres où les masses musculaires sont peu développées. Il existe un petit chapelet costal sans bourrelet épiphysaire. L'attention est attirée, d'autre part, par des signes fonctionnels respiratoires : la dyspnée, discrète au repos, avec tirage modéré inter-costal et sous-costal, augmente notablement dès que l'on mobilise l'enfant. Le rythme respiratoire est à 80 par minute. Il existe, en outre, une toux moniliforme avec un grésillement laryngé. Pas de cyanose. Pas d'hippocratismes digitaux.

L'examen montre au niveau du thorax une submatité à droite avec, à l'auscultation, de très nombreux râles bulleux disséminés dans les deux champs pulmonaires avec un maximum à droite. Le cœur est rapide, régulier ; pas de bruits anormaux. Le foie, de consistance normale, déborde le rebord costal d'un travers de doigt ; la rate n'est pas perçue. L'examen neurologique est négatif. Le développement psychique paraît normal, mais l'enfant ne tient pas assise. Les téguments sont normaux. La gorge est propre. Enfin, il n'y a pas de fièvre.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- N.F. :
- G.R. : 4.550.000.
 - G.B. : 25.600.
 - Polynucléaires neutrophiles : 74.
 - Lymphocytes : 26.
- O.R.L. : 0. Prélèvement de gorge : staphylocoques.
- Cuti-réaction et intra-dermo-réaction à 50 unités : négatives.
- Culot urinaire : normal.
- Calcium sanguin : 98 mg ‰.
- Les radiographies thoraciques montrent : des opacités nodulaires, à maximum péri-hilaire, disséminées dans les deux champs pulmonaires, plus importantes à droite où elles sont plus denses et plus nombreuses. Il existe aussi un certain degré d'emphysème, en particulier à la base gauche et également entre les opacités à droite où les côtes sont horizontales. Pas d'emphysème rétro-sternal sur le cliché de profil.
- Examens coprologiques : les selles, trois à quatre par jour, sont abondantes, grumeleuses, fétides. Bactériologiquement : coli non agglutinable.

Chimiquement :

	9 avril	11 avril	13 avril
Trypsine	—/—	—/—	—/—
Graisses neutres	++ ±	+++ ±	+++ ±
Acides gras. Savons ..	+++	++	+

— Tubage duodénal (avec injection de sécrétine) :

Macroscopiquement : liquide visqueux caractéristique.

Chimiquement : absence de trypsine et lipase peu diminuée.

Echantillons	Quantité (cm ³)	pH	Cholestérol	Sels biliaires	Lipase	Trypsine
Avant	8,7	6,8	0,30 g ‰	170 mg ‰	0,35	0
1	2,7	6,8	Illisible	420 mg ‰	1	0
2	2	7,2	Q. insuffisante	1 g	1,2	0
3	2,2	6,8	»	Q. insuffisante	1,2	0
4	2,2	6,8	»	300 mg ‰	2,7	0

— Iodurie provoquée : élimination nulle ; après ingestion de 200 mg de lipiodol, aucune trace d'iode dans les échantillons urinaires.

— Test à la sueur : hyperconcentration sudorale en Na et Cl très nette :

— Cl : 4,25 g ‰ — 119 mEq

— Na : 3,10 g ‰ — 134 mEq

-- K : 0,35 g ‰

— Bilan hépatique :

a) Epreuves biliaires :

— Bilirubine : épreuve qualitative normale ; épreuve quantitative : 15 mg ‰.

— Cholestérol total : 0,60 g ‰.

— Lipides totaux : 4,50 g ‰.

b) Epreuves cellulaires :

— Pro-accéléline : 28"/25".

— Pro-convertine : 28"/21".

— Prothrombine : 19"/16".

Donc, déficit modéré des trois facteurs du complexe prothrombique par rapport aux témoins (mais l'enfant n'a pas reçu au préalable de vitamine K).

— Le rapport d'estérification du cholestérol n'a pu être fait (prélèvement insuffisant).

— Protides totaux : 82 g ‰.

— Urée : 0,30 g ‰.

c) Epreuves inflammatoires :

— Réactions de floculation : thymol 0 ; Kunkel Zn 0 ; Wunderly 0.

— Electrophorèse : augmentation des α_2 et γ -globulines.

— Ponction-biopsie du foie (le 24 avril après transfusion de 100 g) :

L'architecture habituelle du foie est conservée. On voit quelques espaces portes qui ne sont pas épaissis et quelques veines centro-lobulaires. La plupart des cellules

hépatiques sont vacuolaires : les vacuoles sont soit uniques et volumineuses, soit multiples et plus petites, sans altération notable du noyau de la cellule hépatique, sans infiltrat inflammatoire. En conclusion : il s'agit d'une stéatose modérée mais diffuse sans sclérose.

En résumé :

Une fille de neuf mois et demi présente des signes pulmonaires persistants avec dénutrition importante et selles anormales. Les examens de laboratoire affirment la mucoviscidose en montrant un déficit de la sécrétion pancréatique externe et un test à la sueur très pathologique. Il existe une stéatose hépatique. Les fonctions hépatiques sont peu perturbées.

EVOLUTION

On prescrit des antibiotiques et un régime comprenant quatre repas avec de la trypsine par la bouche. L'état demeure stationnaire jusqu'au 10 mai 1957 où on note un clocher thermique à 38° et une aggravation des signes pulmonaires : dyspnée continue avec tirage, battements des ailes du nez et, à l'examen, au milieu de signes bronchiques diffus, un foyer submat de râles sous-crépitaux à la partie moyenne du champ gauche. Malgré le traitement antibiotique, la digitaline, l'oxygène, la situation s'aggrave. La fièvre persiste, d'autres foyers se dessinent, et le 14 mai, la situation est alarmante : dyspnée et cyanose considérables, râles diffus, cœur très rapide et sourd. Le foie déborde alors de deux travers de doigt.

Le 15 mai, l'enfant meurt dans la matinée.

EXAMEN ANATOMIQUE

a) EXAMEN MACROSCOPIQUE

1) *Thorax :*

Pas d'épanchement pleural.

Languettes antérieures des poumons peu emphysémateuses.

Poumon droit : trois lobes peu infiltrés. Ils présentent quelques taches violacées disséminées qui sont le siège d'une induration nette.

Poumon gauche : deux lobes, présentant le même aspect qu'à droite avec des nodules indurés disséminés.

Aucune hépatisation massive d'un segment ou d'un lobe pulmonaire, sauf peut-être au sommet du poumon droit où, peut-être, on a l'impression d'une zone atelectasique plus importante mesurant environ 2 cm de diamètre.

Thymus normal.

Le péricarde contient quelques gouttes d'un liquide jaune et clair sans altérations des feuillets péricardiques.

Le cœur et les gros vaisseaux ne montrent pas de malformation congénitale. Pas d'hypertrophie ventriculaire droite importante.

2) *Abdomen :*

Le foie pèse 220 g (normal : 277 g).

Surface lisse parsemée de zones verdâtres et de zones jaunâtres. Les zones verdâtres, très nombreuses au niveau du lobe gauche, se retrouvent sur les tranches de section ainsi que les zones blanches de stéatose, mais les zones verdâtres sur les tranches de section semblent présenter une distribution péri-vasculaire très particulière. La vésicule, de taille normale, contient une bile jaune d'or.

Pancréas finement lobulé avec à sa surface de nombreuses traînées grasses.

Rate normale.

3) *Les autres organes ne présentent aucune anomalie particulière.*

b) EXAMEN HISTOLOGIQUE

1) *Foie :*

Les six fragments prélevés sur le foie montrent une sclérose importante à point de départ portal. S'il existe encore nombre d'espaces portes normaux, la plupart d'entre eux sont épaissis. Tantôt les espaces portes sont épaissis par prolifération conjonctive, infiltrée par de rares éléments inflammatoires et par formation de néo-canaux biliaires ; tantôt l'épaississement de l'espace est dû à un grand nombre de canaux biliaires anormaux entourés par une sclérose inflammatoire notable. Ces derniers canaux biliaires ne sont pas habituels, car ils sont bordés par un revêtement épithélial aplati, ils ont une lumière large, obstruée par une substance amorphe acidophile.

Cette réaction scléreuse portale avec hyperplasie des canaux biliaires d'un type spécial semble prédominer dans deux régions spéciales du foie sur les coupes sériées :

- d'une part, sous la capsule où la sclérose se présente volontiers sous la forme d'un nodule triangulaire dont la base répond à la capsule de Glisson ;
- d'autre part, près de l'abouchement des gros troncs veineux sus-hépatiques dans la veine cave inférieure. En effet, sur les prélèvements hépatiques de cette région, il y a une sclérose très intense, annulaire, bouleversant complètement l'architecture habituelle du foie, alors que sur les fragments hépatiques prélevés loin de cette zone élective on ne voit qu'une sclérose insulaire péri-portale classique.

2) *Pancréas :*

Les deux fragments prélevés sur le pancréas présentent une sclérose péri-lobulaire et intra-lobulaire bouleversant complètement l'architecture habituelle du pancréas. Les canaux excréteurs sont dilatés, bordés par un revêtement épithélial atrophié, aplati. Leur lumière est encombrée par des amas amorphes acidophiles accompagnés parfois par quelques macrophages. Nombre d'acinis pancréatiques présentent une dilatation kystique avec une lumière large encombrée par la même substance amorphe acidophile. Les îlots de Langerhans et les vaisseaux sont normaux.

3) *Poumons* :

Altérations inflammatoires importantes. La plupart des bronches ont leur lumière encombrée par des leucocytes plus ou moins altérés. Elles sont entourées d'une alvéolite leucocytaire importante réalisant de véritables nodules péri-bronchiques.

4) *Rein* :

Dans l'un des fragments prélevés, il y a un foyer d'infiltration interstitiel constitué par des cellules mononucléées. Les glomérules sont peu altérés. Quelques tubes contiennent d'abondants débris cellulaires dans leur lumière.

5) *Peau* :

Les deux fragments cutanés prélevés l'un sur la paroi abdominale, l'autre sur l'avant-bras montrent dans ce derme de nombreux éléments sudoripares d'aspect normal. Sur le fragment cutané abdominal, les glandes sudoripares sont plus rares.

6) *Parotides* :

Elles sont envahies par une lipomatose importante. Par place, on voit une hyper-sécrétion muqueuse importante sans formation kystique.

AU TOTAL

L'observation n° 1 est celle d'une fille atteinte de maladie fibrokystique du pancréas et décédée à l'âge de dix mois et demi. L'examen anatomique a révélé l'existence d'une cirrhose du foie, d'aspect particulier, et qui prédominait d'une part sous la capsule, et, d'autre part, autour des gros troncs veineux sus-hépatiques.

OBSERVATION N° 2

L'enfant B... Jean-Claude, âgé de quatre ans et dix mois, entre à l'Hôpital des Enfants-Malades, le 23 janvier 1948, pour pneumopathie au long cours.

ANTECEDENTS

Il s'agit d'un deuxième enfant. Le père, la mère, un frère sont bien portants. Jean-Claude est né au terme d'une grossesse normale. L'accouchement a été simple et le développement de l'enfant satisfaisant jusqu'à l'âge de dix-sept mois. A ce moment, sont apparus des épisodes pulmonaires à répétition avec fièvre et toux quinteuse, sans expectoration. En mars 1946, l'enfant avait alors quatre ans, un de ces incidents motive une radiographie pulmonaire qui montre des opacités multiples péri-hilaires et des numérations formules sanguines qui révèlent une leucocytose avec polynucléose. On évoque la possibilité d'une tuberculose, puis d'une

dilatation des bronches, mais ces diagnostics sont infirmés par les examens complémentaires. Deux ans plus tard, à l'occasion d'une nouvelle poussée, l'enfant est adressé aux Enfants-Malades.

EXAMEN CLINIQUE

(en janvier 1948)

On se trouve en présence d'un enfant de 16,200 kg et qui mesure 1,05 m. Son état général est médiocre et la température oscille entre 37° et 38°. Surtout, il existe des signes fonctionnels respiratoires : dyspnée permanente mais peu accusée au repos, avec respiration bruyante, toux quinteuse, presque émetisante, avec une expectoration rare faite de quelques crachats verdâtres, épais, visqueux. La cyanose est évidente. L'examen montre un thorax déformé en tonneau, plus sonore que normalement, semble-t-il, avec, à l'auscultation, des râles bulleux dont le siège, le nombre seront variables d'un jour à l'autre. Il existe, de plus, une circulation collatérale thoracique antéro-inférieure et un hippocratisme digital. Le cœur est normal. Le pouls à 90 par minute. La tension artérielle est à 12-6. Du point de vue abdominal, aucune anomalie n'est notée, le foie n'est pas accessible au palper. La rate n'est pas perçue. Il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale. Le reste de l'examen ne révèle rien de particulier, tout au plus une micro-poly-adénopathie d'allure banale.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- Cuti et intra-dermo-réaction à 50 unités : négatives.
- Culot urinaire normal.
- N.F. : G.B. = 17.000, dont 82 % de polynucléaires neutrophiles.
- Examen de l'expectoration : très nombreux polynucléaires avec une flore microbienne abondante, mais sans B.K. à des examens répétés.
- Les radiographies pulmonaires montrent des images réticulo-nodulaires à prédominance péri-hilaire et des adénopathies médiastinales qui seront confirmées par des tomographies. Enfin, dans les deux champs pulmonaires, il existe des plages d'emphysème.
- Examens coprologiques. Les selles sont très volumineuses, flasques, molles, grasses, très brillantes, au nombre de deux à trois par jour. Elles contiennent des fibres musculaires abondantes et intactes, et des graisses en abondance (graisses neutres, acides gras et savons).
- Tubages duodénaux :
 - a) Avant sécrétine :
 - 1) pour le malade :
 - lipase pancréatique : 3,5
 - trypsine : 3,8

2) pour le témoin :

- lipase pancréatique : 42
- trypsine : 6,8

b) Après sécrétine :

- pour le malade :

<i>Echantillons</i>	<i>Trypsine</i>	<i>Lipase</i>
1	4,05	2
2	5,25	6
3	5,8	3
4	5,35	3

En conclusion, il existe un déficit important en lipase et en trypsine.

— Epreuve à la gélatine :

On note, par rapport à un témoin, un aplatissement de la courbe, dans l'épreuve de l'hyper-amino-acidémie provoquée par l'ingestion de gélatine.

— Enfin :

- Urée : 0,25 g $\frac{0'}{100}$
 - Cholestérol : 1,12 g $\frac{0'}{100}$
 - Protides : 72,5 g $\frac{0'}{100}$
 - Sérine : 37,1 g $\frac{0'}{100}$
 - Globuline : 35,4 g $\frac{0'}{100}$
 - Lipides : 8,50 g $\frac{0'}{100}$
 - Glycémie : 1 g $\frac{0'}{100}$
- } S/G = 1,04

En conclusion :

Enfant de cinq ans dix mois présentant une pneumopathie au long cours, évoluant par poussées. L'aspect des selles est particulier. Le diagnostic de fibrose kystique du pancréas suggéré par la clinique est confirmé par le laboratoire.

EVOLUTION

L'enfant est mis à un régime et aux antibiotiques ; sous l'action de ces derniers, les phénomènes infectieux s'atténuent et l'enfant quitte les Enfants-Malades en avril 1948.

Les années suivantes, il présente de nouveaux épisodes pulmonaires infectieux et, en février 1951, l'un de ceux-ci le ramène aux Enfants-Malades avec, à ce moment, des signes importants de défaillance cardiaque. En effet, outre les signes pulmonaires, il existe des œdèmes et une oligurie. A l'examen, en plus des râles

bulleux disséminés, on note un cœur rapide et sourd, avec bruit de galop, une T.A. basse et pincée, un foie augmenté de volume et douloureux. A la radioscopie, l'ombre cardiaque est élargie. Sous l'influence de l'oxygène, de la digitale, des antibiotiques, une amélioration se dessine et l'enfant quitte l'hôpital. Auparavant, on a refait un nouveau bilan, et à cette époque on note :

— Cholestérol :	1,45 g $\frac{\%}{100}$	
— Lipides :	8,50 g $\frac{\%}{100}$	
— Protides :	72 g $\frac{\%}{100}$	
— Sérine :	37 g $\frac{\%}{100}$	S/G = 1
— Globuline :	37 g $\frac{\%}{100}$	
— Glycémie :	1,19 g $\frac{\%}{100}$	

La rémission est de courte durée et l'enfant est réhospitalisé plusieurs fois les mois suivants.

— Enfin, le 5 novembre 1951, une poussée le ramène une dernière fois aux Enfants-Malades. A ce moment, il existe une dyspnée considérable avec orthopnée et cyanose, des œdèmes, des râles bulleux disséminés dans les deux champs pulmonaires, un cœur sourd avec bruit de galop, une T.A. à 8,5-6 ; le foie déborde les fausses-côtes, la rate n'est pas perçue. Quelques semaines après l'entrée, malgré les antibiotiques et les toni-cardiaques, l'enfant meurt, le 10 décembre 1957, à l'âge de neuf ans et neuf mois.

EXAMEN ANATOMIQUE

1) *Pancréas :*

Prélèvement capital et corporéal.

Existence d'une pancréatite fibro-kystique très avancée avec :

- a) fibrose extensive, peu inflammatoire, systématisée ;
- b) métaplasie adipeuse progressive de cette fibrose. Au milieu de cette graisse, on trouve encore çà et là, intacts, quelques îlots de Langerhans réunis en amas ;
- c) dilatation kystique d'un grand nombre de canaux excréteurs. Les dilatations sont remplies d'un produit mucosique ;
- d) atrophie du parenchyme exocrine ;
- e) intégrité relative des îlots de Langerhans dont la densité cellulaire est pauvre.

Cet aspect est sensiblement le même au niveau du corps et de la tête.

2) *Poumons :*

Dilatation des bronches, dislocation de l'armature musculo-élastique. Zones d'emphysème et d'atélectasie dans les territoires correspondants. Pas de lésions de muqueuse dans les parois bronchiques et trachéales.

Il existe des adénopathies médiastinales avec réticulo-sclérose très importante.

3) *Foie :*

Présence d'une cirrhose nodulaire à distribution portale et péri-portale avec fibrose, néo-vaisseaux et surtout néo-canalicules biliaires. Ces derniers sont fort nombreux et dilatés et contiennent pour la plupart des thrombi biliaires.

4) *Les autres organes* ne montrent pas d'anomalies particulières.

AU TOTAL

L'*observation n° 2* est celle d'un garçon atteint d'une maladie fibrokystique du pancréas, et décédé à neuf ans et neuf mois, dans un tableau d'insuffisance cardiaque. L'examen histologique a révélé l'existence d'une cirrhose du foie, d'un type particulier, qui était cliniquement latente.

GÉNÉRALITÉS

La notion de cirrhose dans la mucoviscidose n'est pas récente. ANDERSEN [1], dans son travail initial en 1938, en rapporte quatre observations. Six ans plus tard, FARBER [11] et différents auteurs après lui, citent un certain nombre de cas de cirrhose avec grosse lobulation hépatique. En 1952, BODIAN [3] propose, pour les lésions anatomiques trouvées chez 25 malades, le terme de « fibrose biliaire focale ». Dans la suite, les observations se multiplient : en 1953, WEBSTER et WILLIAM [21] : 5 cas ; en 1954, MAY [17 bis] : 1 cas ; en 1955, CRAIG, GELLIS et HSIA [7] : 7 cas. En 1956, DI SANT'AGNESE et BLANC [9] font état de 25 cas et en rassemblent 7 avec hypertension portale. Enfin, en 1957, reprenant leurs documents personnels, CRAIG, HADDAD et SHWACHMAN [8] trouvent 18 cirrhoses.

En France, la seule observation publiée, à notre connaissance, est celle d'un malade du Professeur M. LAMY dont l'histoire a été rapportée l'an dernier à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* par le Professeur M. LELONG et ses collaborateurs [17].

CONSIDÉRATIONS ÉTIOLOGIQUES

FREQUENCE

Il est intéressant d'étudier la fréquence des cirrhoses, d'une part dans la mucoviscidose, et, d'autre part, parmi les autres manifestations hépatiques de la maladie.

I. — En reprenant les statistiques des différents auteurs, la fréquence des cirrhoses dans la mucoviscidose s'établit ainsi :

- | | |
|---|------|
| — BODIAN [3], sur 50 cas, trouve 25 cas de fibrose biliaire, soit | 50 % |
| — DI SANT'AGNESE [9], sur 116 cas (entre 1935 et 1955), trouve 25 cas de cirrhose, soit | 22 % |
| — CRAIG [8], sur 198 cas (entre 1920 et 1955), trouve 18 fois des cirrhoses, soit | 10 % |

Aucune statistique comparable n'a été publiée en France.
Cependant :

- à l'Hôpital des Enfants-Assistés, sur 24 cas de fibrose kystique du pancréas autopsiés entre 1950 et 1957, 1 cas de cirrhose a été retrouvé, soit 4 %

En confrontant ces résultats, on voit qu'il existe d'un auteur à l'autre des *différences considérables* et nous reviendrons sur ce point.

II. — Si l'on envisage *la cirrhose au milieu des autres lésions hépatiques*, il apparaît que certaines de celles-ci sont beaucoup plus fréquemment rencontrées. Dans un minutieux travail d'ensemble, CRAIG [8] a montré que les altérations hépatiques, tout au moins histologiques, sont communément retrouvées dans la mucoviscidose, en particulier chez les enfants d'un certain âge. En même temps, il a bien établi que la cirrhose venait, en fréquence, loin derrière la congestion et surtout la stéatose. Ainsi, sur 198 cas, il a trouvé :

- des lésions congestives : 80 fois
- une infiltration graisseuse : 131 fois
- et des lésions cirrhotiques, seulement 18 fois

AGE

La fréquence de la cirrhose est variable avec l'âge. Les 4 cas d'ANDERSEN [1] avaient entre un an et demi et dix ans. Les 5 malades de WEBSTER et WILLIAMS [21], entre neuf et treize ans. PUGSLEY et SPENCE [18] ont publié une observation chez un sujet de dix-sept ans. Les 18 cas de CRAIG [8] se répartissent ainsi :

<i>Age des enfants</i>	<i>Nombre de cas de mucoviscidose</i>	<i>Nombre de cas de cirrhoses</i>	<i>Pourcentage</i>
0-7 jours	15	0	
7 jours-3 mois	68	1	1 %
3-12 mois	53	3	6 %
1-3 ans	35	4	11 %
Plus de 3 ans	27	10	37 %

Enfin, les 7 malades de DI SANT'AGNESE [9] atteints de cirrhoses avec hypertension portale avaient entre quatre et dix ans. D'ailleurs,

toutes les observations où une hypertension portale s'est développée sont celles d'enfants âgés.

On peut déduire de ces faits que *la cirrhose croît en fréquence avec l'âge*. Cependant, DI SANT'AGNESE a trouvé une cirrhose débutante chez un enfant décédé à trois jours, et SHWACHMAN [19] a publié un cas chez un sujet de cinq mois et demi. On peut dire aussi que l'intensité du processus cirrhotique croît avec les années et ce sont *les enfants d'un certain âge qui ont des hypertensions portales*. Enfin, étant donné que la survie des enfants atteints de mucoviscidose est plus longue qu'autrefois, il est probable que le nombre de cirrhoses va croître.

CLINIQUE

Tous les auteurs insistent sur la *latence habituelle* de la cirrhose au cours de la mucoviscidose.

- Dans certains cas cependant, *le FOIE est augmenté de volume*. Dans une étude portant sur 7 cas de cirrhose, CRAIG [7] rapporte 4 cas où le foie était aisément palpable. Dans les 7 observations de DI SANT'AGNESE [9], il y avait une hépatomégalie. Ce gros foie peut ne pas avoir d'autres particularités, mais parfois le bord en est tranchant, la surface irrégulière et parsemée de nodules. BODIAN [3] a rapporté deux observations où l'irrégularité de la surface du foie a été décelée durant la vie chez deux malades âgés de six et dix ans.

- L'ICTÈRE est également très rare. DI SANT'AGNESE y insiste bien [9, 10]. CRAIG, sur 18 observations [8], rapporte seulement 2 observations de cirrhose avec ictère. Dans l'une, il y avait une angiocholite associée. Dans l'autre, l'apparition de la jaunisse fut terminale. SHWACHMAN [19] a rapporté l'histoire d'un enfant de cinq mois et demi ayant une mucoviscidose avec cirrhose et ictère. Il existait à l'autopsie une angiocholite. Par contre, GATZIMOS et JOWITT [12] ont 4 observations (sur 14 mucoviscidoses) dans lesquelles un ictère persistant est noté comme fait prédominant. Nous reviendrons également sur ce point.

- Les SIGNES D'HYPERTENSION PORTALE : splénomégalie, ascite, varices œsophagiennes et hémorragies sont des éventualités peu fréquentes.

— BODIAN [3] fait état d'une malade atteinte de mucoviscidose chez lequel on découvrit, au cours d'une intervention pour appendicite, un gros foie nodulaire et qui, plus tard, développa une ascite.

— CRAIG [8, 9] considère l'hypertension portale comme rare. Il en rapporte 2 observations :

a) La première concerne un garçon chez qui le diagnostic de mucoviscidose fut fait à dix ans. Une hémorragie gastro-intestinale survint à douze ans et demi,

une autre deux ans plus tard. On opéra ce malade pour établir un shunt spléno-rénal et à l'intervention le foie était nodulaire. Une biopsie hépatique confirma la cirrhose et un prélèvement pancréatique montra les lésions habituelles de la mucoviscidose.

- b) La deuxième est celle d'une fille dont la fibrose était connue depuis l'âge de quatre ans et demi. A dix ans et demi, on découvrit chez elle un gros foie et une grosse rate. La mort survint peu après au cours d'un épisode respiratoire. A l'autopsie, on trouva un gros foie et une splénomégalie congestive.

— Les 5 malades de WEBSTER et WILLIAMS [21] avaient une hépatosplénomégalie et l'un d'eux une ascite.

— L'existence d'une grosse rate n'est pas signalée dans le cas de MAY [17 bis]; par contre, l'ascite était présente, il y avait des varices œsophagiennes à la radio et le malade mourut d'une hémorragie gastro-intestinale.

— En fait, l'apparition d'une hypertension portale était généralement considérée comme exceptionnelle jusqu'à ces dernières années.

C'est le mérite de DI SANT'AGNESE d'avoir insisté sur elle, et dans un travail récent [9] il en rapporte 7 observations provenant d'une série de 325 cas de fibrose du pancréas. L'âge des enfants étudiés est situé entre quatre et dix ans. Tous étaient porteurs d'une hépatosplénomégalie ; 2 avaient une ascite ; 5 des hémorragies gastro-intestinales et 5 des signes d'hypersplénisme. Dans les 4 cas où elle a été mesurée, la pression portale était élevée et chez ces malades on a réalisé un shunt porto-cave. Dans tous les cas, la splénomégalie a été la première à traduire une augmentation de la pression portale et l'apparition des autres signes d'hypertension n'a été qu'une question de temps.

LABORATOIRE

Comme on vient de le voir, en dehors des cas, rares, où une hépatomégalie d'un type particulier est retrouvée, en dehors des cas où des signes d'hypertension portale, toujours tardifs, apparaissent, il ne faut guère compter sur la clinique pour reconnaître la cirrhose, au début surtout. Peut-on espérer davantage des examens de laboratoire, et plus spécialement des épreuves fonctionnelles hépatiques ?

I. — EN DEHORS DE L'HYPERTENSION PORTALE

CRAIG [7, 8] a retrouvé dans deux cas avec cirrhose débutante des tests de floculation (céphaline et thymol) positifs. Par contre, dans deux autres, où le processus était pourtant plus étendu, ces épreuves se sont révélées normales. Le taux des protéines totales était satisfaisant sauf dans deux cas. Les γ -globulines étaient élevées. Dans un autre travail, le même auteur dit avoir trouvé chez les trois enfants qu'il a testés des fonctions hépatiques normales.

D'autres auteurs, en particulier SHWACHMAN [19], pensent également que les épreuves fonctionnelles sont normales en règle.

II. — DANS LES CAS AVEC HYPERTENSION PORTALE

Les fonctions hépatiques ont été étudiées par DI SANT'AGNESE [9] dans les 7 observations déjà citées. Pour chaque malade, les tests ont comporté :

- l'évaluation du taux de prothrombine ;
- le dosage du cholestérol total et libre ;
- celui des protéines, de la bilirubine ;
- des épreuves de floculation (céphaline, thymol, zinc, phénol) ;
- des tests à la B.S.P. ;
- de la tolérance au glucose.

Les résultats ont été comparés aux chiffres obtenus chez des enfants ayant une fibrose du pancréas sans cirrhose.

Pour l'appréciation exacte des tests, l'auteur insiste sur la nécessité de tenir compte :

- a) de la stéatorrhée, qui en entravant l'absorption normale de la vitamine K peut modifier le taux de prothrombine ;
- b) des modifications apportées aux globulines du sérum par le seul fait d'une maladie chronique avec infections pulmonaires répétées, modifications qui peuvent perturber les tests de floculation.

Dans ces conditions, les « tests hépatiques » (*) ont été trouvés :

- normaux chez 3 des sujets ;
- anormaux chez 3 autres ;
- partiellement perturbés chez le dernier.

En conclusion :

1° *Dans les cirrhoses sans hypertension portale les tests hépatiques sont en général normaux.*

2° *Dans les cirrhoses avec hypertension portale les épreuves fonctionnelles peuvent être perturbées.*

3° Enfin, dans tous les cas, le taux de la bilirubine sérique est normal ou augmenté de façon non significative.

(*) Ces tests comprennent à la fois les épreuves cellulaires et inflammatoires.

DONNÉES ANATOMIQUES

Elles proviennent :

- des constatations faites par les chirurgiens au cours d'interventions faites chez des sujets ayant une mucoviscidose avec cirrhose ;
- des données de la ponction-biopsie hépatique ;
- enfin et surtout des documents d'autopsie.

I. - LÉSIONS HÉPATIQUES

A) LA CIRRHOSE

• MACROSCOPIQUEMENT

Le foie peut être normal dans son aspect extérieur. Ailleurs et le plus souvent, il est anormal.

1) Dans certains cas, la surface du foie apparaît parsemée de petites cicatrices fibreuses, triangulaires ou linéaires, grises ou verdâtres, réparties, semble-t-il, au hasard mais qui sont plus manifestes sous la capsule qui, à leur niveau, est rétractée.

2) A un degré de plus, on observe des nodules irréguliers, de 1 à 4 cm de diamètre, avec des cicatrices larges, déprimées, souvent confluentes, donnant au foie un aspect lobulé. Entre ces zones déprimées, la surface du foie est lisse et libre de tout tissu cicatriciel.

• MICROSCOPIQUEMENT les lésions réalisent deux aspects.

1) Cirrhose biliaire focale :

Dans les espaces portes, *les canaux biliaires sont plus nombreux que normalement et dilatés*. Ils sont remplis, et parfois obstrués, par une *substance amorphe* ; les parois de ces canaux sont épaissies, les cel-

lules épithéliales bordantes sont aplaties. Il existe parfois une réaction cellulaire inflammatoire. Enfin autour des canaux le *tissu conjonctif prolifère* et isole ainsi un ou plusieurs lobules. Pour ces lésions, le nom de « fibrose biliaire focale » a été proposé par BODIAN [3]. DI SANT'AGNESE les appelle « cirrhose biliaire focale avec concrétions » [9].

- Il s'agit donc d'une cirrhose *focale* avec de larges aires de parenchyme normal dans les régions voisines.
- La nature des concrétions n'est pas clairement établie. Morphologiquement et chimiquement, elles ressemblent à celles que l'on trouve dans le pancréas et peuvent être interprétées comme résultant de sécrétions épaissies.
- Ces concrétions sont localisées, semble-t-il, initialement à la jonction des cholangioles et des conduits biliaires, à la périphérie de l'espace porte. Elles peuvent extravaser dans le tissu conjonctif interstitiel et provoquer une réaction inflammatoire aiguë.
- Ces lésions de fibrose focale peuvent être observées très tôt puisque DI SANT'AGNESE les a vues chez un malade âgé de trois jours. Le plus souvent cependant on les rencontre chez les sujets plus avancés en âge et plus de la moitié des cas de BODIAN avaient au-dessus de un an.

2) *Cirrhose biliaire multilobulaire avec concrétions :*

A un stade plus avancé, les foyers fibreux initiaux deviennent confluents, encerclant des lobules hépatiques intacts. Des modifications portales diffuses apparaissent et le processus aboutit à un remaniement de l'architecture hépatique avec, par endroits, régénération lobulaire. A ce stade, la fibrose s'étendant, les conduits contenant les concrétions peuvent entièrement disparaître, bien qu'à un examen attentif on puisse retrouver des foyers de concrétions éosinophiles colorés de bile.

DI SANT'AGNESE [9] appelle ces lésions : « cirrhose biliaire multilobulaire avec concrétions », « multilobulaire » pour l'opposer au caractère monolobulaire des cirrhoses par cholestase ou angiocholite (où chaque lobule est entouré de tissu fibreux), « biliaire » pour l'opposer aux cirrhoses post-nécrotiques, multilobulaires.

B) AUTRES LESIONS HEPATIQUES

Les *cellules hépatiques* sont fréquemment le siège d'une stéatose. CRAIG [8] l'a trouvée manifeste dans 12 des 18 cas de cirrhose qu'il a rapportés, et elle a été considérée comme sévère dans 5 des 8 cas où la cirrhose était avancée. La stéatose paraît plus sévère chez les enfants les plus âgés. Cependant, BODIAN [3] estime que : « la transformation

graisseuse marquée et diffuse n'est pas habituelle » et que la stéatose « n'est pas plus fréquemment rencontrée que dans les autres autopsies ».

Les autres altérations constatées au niveau du foie :

- dilatation et congestion des sinusoides ;
- nécrose cellulaire hépatique ;
- inflammation périportale, lobulaire ou sinusoidale ;

ne paraissent pas spécifiques et beaucoup d'entre elles semblent d'installation terminale.

Enfin un point mérite d'être souligné : c'est *l'absence* ou le caractère modéré *de la stase biliaire*.

II. — LES LÉSIONS LIÉES A L'HYPERTENSION PORTALE

— La rate est augmentée de volume, parfois considérablement ; elle est le siège d'une congestion passive avec fibrose de la pulpe rouge.

— L'ascite.

— Les varices œsophagiennes,
qui accompagnent parfois cette splénomégalie n'ont aucun caractère particulier.

DISCUSSION

A la lecture de ce qui a été écrit sur les cirrhoses au cours de la mucoviscidose, on est amené à constater un certain nombre de faits.

Le premier concerne LEUR FRÉQUENCE. On ne peut manquer en effet d'être un peu surpris par les différentes statistiques. Aucune n'est concordante. La différence peut aller, on l'a vu, du simple au quintuple. On pourrait penser d'abord que les critères sur lesquels on a établi le diagnostic de mucoviscidose sont différents, que certains envisagent des fibroses avec tous leurs signes classiques, cliniques et anatomiques, alors que d'autres font entrer dans leur série des formes très incomplètes de fibrose, dont le diagnostic repose sur des signes humoraux, en particulier le test à la sueur. En fait, les trois auteurs cités ont établi leurs statistiques à partir de données nécropsiques faites à peu près dans le même temps, leurs critères étant identiques et cette première hypothèse ne peut donc être retenue.

Par contre, deux explications paraissent plus valables. La première est que les critères de la cirrhose elle-même ne sont pas les mêmes. CRAIG [8] précise qu'il exclut des cirrhoses les proliférations fibreuses périportales, insuffisantes pour isoler des lobules ou altérer leur aspect. BODIAN [3] ne fait pas cette différence (c'est peut-être pour cette raison qu'il donne à ces lésions le nom de « fibrose » et non de cirrhose).

La deuxième est que l'âge des enfants considérés n'est pas le même. La fréquence de la cirrhose croissant avec l'âge, les services qui reçoivent surtout des nourrissons verront moins de cirrhoses que d'autres qui reçoivent des enfants plus grands.

Néanmoins, ces faits ne nous paraissent pas suffisants pour expliquer pourquoi les cirrhoses au cours de la fibrose du pancréas sont rares en France. Nous n'avons trouvé, on l'a dit, aucune statistique

d'ensemble dans la littérature de notre pays et, à notre connaissance il n'y a eu qu'un cas de cirrhose de la mucoviscidose publié : l'observation du malade du Professeur LAMY rapportée l'an dernier [17] et qui constitue notre *observation* n° 2. Cette différence de fréquence reste très surprenante et laisse penser que nous ne nous sommes pas suffisamment intéressés aux lésions hépatiques au cours de la mucoviscidose. De ce point de vue, il nous paraît indispensable de faire des coupes hépatiques *sériées* si l'on veut découvrir des cirrhoses qui sont *focales* à leur début.

La deuxième constatation est D'ORDRE DIAGNOSTIQUE.

- SI LA FIBROSE DU PANCRÉAS EST CONNUE, comment reconnaître la cirrhose ?

Nous l'avons vu, il ne faut compter ni sur les signes cliniques, ni sur les épreuves de laboratoire dans la majorité des cas. Dans ces conditions, le diagnostic ne pourrait être apporté que par la ponction-biopsie hépatique dont l'intérêt serait aussi pronostique. Néanmoins, cet examen doit être pratiqué avec prudence chez ces malades fragiles dont le taux de prothrombine est parfois abaissé et il peut tromper : en raison du caractère clairsemé des lésions, l'aiguille peut tomber dans du tissu hépatique normal (ce qui est arrivé dans l'*obs.* n° 1).

Même s'il existe un gros foie, à moins que celui-ci ne soit dur et nodulaire ce qui est finalement rare, il ne faut pas se hâter de conclure en faveur de la cirrhose. Il peut s'agir en effet d'un foie ptosé par position basse du diaphragme à la suite de l'emphysème pulmonaire, ou d'un gros foie de défaillance cardiaque, ou enfin d'une hépatomégalie de stéatose.

En présence de signes témoignant d'une hypertension portale et en premier lieu d'une splénomégalie, la cirrhose par contre est certaine et a précédé toujours les troubles circulatoires dans le système porte.

En présence d'un ictère, l'éventualité d'une mucoviscidose est peu vraisemblable. De ce point de vue, les cas de GATZIMOS et JOWITT [12] ne nous paraissent pas démonstratifs. Il n'existe, pensons-nous, dans les quatre observations rapportées aucun argument clinique, biologique ou histologique qui permette de rattacher l'ictère à la mucoviscidose. Nous voyons plutôt, comme la majorité des auteurs, qu'il faut penser, lorsqu'il existe un ictère, à une cause surajoutée (immaturité hépatique chez des enfants très jeunes, hépatite virale, angiocholite). La preuve

en a d'ailleurs été administrée, dans certains cas, cliniquement et sur les coupes histologiques.

- Les difficultés diagnostiques sont différentes SI LA FIBROSE DU PANCRÉAS N'EST PAS CONNUE

1) Quelquefois, c'est l'étiologie d'une cirrhose que l'on discute et, parmi les causes possibles, la mucoviscidose doit être envisagée.

Fréquence :

a) CRAIG [7] sur 98 cas de cirrhoses de l'enfant étudiées par autopsies ou ponctions-biopsies, entre 1924 et 1953, a trouvé 7 cas de fibrose du pancréas soit 7 %.

Ces 98 cas se répartissent ainsi :

I — Cirrhoses avec hépatite	30	
II — Cirrhoses obstructives	61	dont 7 étaient des fibroses du pancréas)
III — Cirrhoses de causes diverses	7	

b) DI SANT'AGNESE [9], sur 57 cas de cirrhoses infantiles autopsiées entre 1935 et 1955, a trouvé 16 % de fibroses kystiques du pancréas.

c) Nous empruntons au même auteur la statistique suivante établie sur 28 cas de cirrhoses suivies entre 1949 et 1954 :

— Fibrose kystique du pancréas	7
— Atrésie des voies biliaires	7
— Cirrhoses d'origine inconnue	10
— Anémie hémolytique acquise chronique	2
— Maladie glycogénique	1
— Shistosomiase	1

soit, sur un total de 28 cas, 25 % de mucoviscidoses.

En faveur de celle-ci, les éléments de diagnostic seront d'ordre clinique (en particulier, épisodes pulmonaires à répétition, dénutrition avec signes digestifs d'un type particulier) mais seront surtout fournis par les examens complémentaires : en particulier le test à la sueur et l'histologie hépatique.

2) Le cas des *cirrhoses avec hypertension portale* doit être envisagé à part.

Fréquence :

La fréquence de l'hypertension portale dans la fibrose du pancréas est, on l'a dit, appréciée différemment par les auteurs. Pour DI SANT'AGNESE [9] elle est voisine de 2 % (7 cas avec hypertension portale sur 325 fibroses du pancréas).

D'autre part, on doit envisager la *fréquence de la fibrose comme cause de cirrhose avec hypertension portale*. En nous référant à l'étude déjà citée de DI SANT'AGNESE et portant sur 28 cirrhoses, il y avait 7 de celles-ci qui s'accompagnaient d'hypertension portale et parmi ces 7, 4 étaient des cirrhoses au cours de la fibrose du pancréas. Autrement dit, pour cet auteur, *un enfant présentant une cirrhose et une hypertension portale a une chance sur deux d'être porteur d'une mucoviscidose*. Nous n'avons trouvé aucune étude statistiquement comparable, en particulier dans la littérature française. Dans la thèse de H.-J. BOURRILLON [5], portant sur 16 cas d'hypertension portale chez l'enfant, il n'y avait *aucun cas* de fibrose kystique du pancréas.

Les éléments de diagnostic :

a) En présence d'une hypertension portale, la question est d'abord de savoir si elle est liée à un blocage extra-hépatique ou à une cirrhose du foie.

En faveur de cette dernière plaident :

- des antécédents d'ictère ;
- des perturbations fonctionnelles hépatiques ;
- l'existence d'une hépatomégalie importante.

En fait, nous avons montré que :

- l'ictère ;
- l'altération des tests hépatiques ;
- et les témoins d'une souffrance hépatique ;

sont rarement rencontrés dans la fibrose du pancréas. C'est dire l'intérêt de la découverte d'un *gros foie*.

b) Dans le cadre des *hypertensions portales secondaires à une cirrhose*, les arguments en faveur de la mucoviscidose sont d'ordre clinique, biologique et anatomique.

En général, tous les critères pour le diagnostic de mucoviscidose sont présents. Il est cependant des exceptions à cette règle :

- dans deux cas de DI SANT'AGNESE [9], les fonctions pancréatiques étaient normales quand l'enfant porteur de l'hypertension portale a été examiné pour la première fois ;
- les manifestations pulmonaires étaient absentes au début dans deux autres cas.

L'existence, chez un enfant porteur d'une cirrhose, de manifestations pulmonaires à type d'emphysème obstructif généralisé entraîne une grande suspicion de mucoviscidose même si les fonctions pancréatiques sont normales.

C'est dire encore l'importance de la pratique anodine du test à la sueur.

La troisième question à envisager concerne LA PATHOGÉNIE et dans ce domaine bien des inconnues demeurent.

- Les cirrhoses de la mucoviscidose sont-elles d'ORIGINE NUTRITIONNELLE ?

Dans l'affirmative, il s'agirait d'une cirrhose post-stéatosique secondaire à la carence protéinique. Pour certaines — WEBSTER et WILLIAMS [21] — c'est le mécanisme invoqué.

En faveur de cette hypothèse, on peut retenir :

- 1) L'importance de l'infiltration graisseuse trouvée dans les dénutritions importantes.
- 2) La fréquence avec laquelle la stéatose est retrouvée au cours de la fibrose.
- 3) Des arguments expérimentaux.

CHAIKOFF et ses collaborateurs [6] chez des chiens dépancréatés ont trouvé des altérations hépatiques importantes avec infiltration graisseuse et fibrose périportale. Mais ces altérations hépatiques peuvent relever autant de l'insuffisance du pancréas endocrine (insuline, facteur lipocaique) que des désordres nutritionnels engendrés par la suppression de la sécrétion pancréatique externe.

Contre cette hypothèse plaident des arguments d'importance :

- 1) Le taux des protéines a été, en général, trouvé normal dans les cirrhoses de la fibrose du pancréas.

2) Histologiquement, la stéatose n'est pas toujours importante et, d'après DI SANT'AGNESE [9], diminue d'intensité maintenant qu'on connaît mieux les besoins nutritionnels de ces malades.

3) La répartition de la cirrhose n'est pas celle d'une cirrhose post-stéatosique qui est diffuse et périlobulaire.

4) Au cours du Kwashiorkor, où la stéatose est habituelle et très importante, la cirrhose est exceptionnelle : 2 à 3 % des cas [20].

- S'agit-il d'une CIRRHOSE POST-NÉCROTIQUE ?

Certainement pas. La clinique, les tests hépatiques plaident contre cette hypothèse et histologiquement, la nécrose des cellules hépatiques n'a été que rarement observée sur les coupes histologiques.

- S'agit-il d'une CIRRHOSE BILIAIRE ?

Dans ce cas, la cirrhose serait secondaire à la prolifération des conduits biliaires obstrués par des sécrétions épaissies. Cette hypothèse a été soutenue initialement par FARBER [11]. Il semble qu'elle rallie actuellement la majorité des suffrages et il faut bien dire qu'elle repose sur des arguments solides. Ceux-ci sont avant tout d'ordre anatomique.

L'histologie suggère que :

1) Le fait initial est l'*obstruction d'un certain nombre de canaux biliaires* par une substance anormale, identique à celle que l'on trouve dans les canaux pancréatiques, et plus ou moins mêlée de bile.

2) La conséquence en est l'*augmentation du nombre des canaux biliaires et leur dilatation*. Certains de ces canaux peuvent établir des anastomoses avec les conduits biliaires des lobules adjacentes, palliant ainsi à la rétention dans les canaux de la région atteinte. Les voies biliaires situées à la périphérie des lobules contigus aux espaces portes atteints sont modifiées à leur tour, alors que celles qui se drainent dans une autre portion de l'arbre biliaire peuvent rester normales. Il est probable que les ramifications de la périphérie de l'arbre biliaire, les plus petites, sont les premières atteintes, en particulier *sous la capsule*, ce qui rendrait compte du fait que les lésions sont en général plus manifestes dans cette région.

3) A la prolifération des canalicules biliaires, s'ajoute une *réaction fibreuse* : ainsi se trouve constituée une fibrose biliaire qui, comme les lésions initiales, est focale.

Cette fibrose est bien précédée par la prolifération des canaux biliaires. En effet :

a) Les lésions de simple hyperplasie biliaire sont beaucoup plus fréquentes que la fibrose chez les sujets très jeunes. BODIAN [3] l'a observée 13 fois à l'état isolé et 11 de ces enfants avaient au-dessous d'un an. Cinq avaient un iléus méconial. Chez les enfants plus âgés, c'est l'inverse : la fibrose biliaire focale est prédominante.

b) On a vu les deux lésions à la fois sur des coupes en série.

— Le tissu fibreux soutient en quelque sorte les conduits biliaires et s'étend le long de ceux-ci. Cette réaction fibreuse est peut-être secondaire à l'irruption des sécrétions anormales qui peuvent fuser dans le tissu voisin, ce qui rendrait compte aussi de l'infiltrat inflammatoire qu'on peut y voir.

4) A un stade ultérieur, *la fibrose s'étend et devient diffuse*, mais quels sont les facteurs qui favorisent son extension ?

On peut faire intervenir :

— des phénomènes d'angiocholite ascendante ;

— des facteurs nutritionnels mais, dans certains cas, lorsque la cirrhose a été découverte, les fonctions pancréatiques étaient normales comme nous l'avons déjà dit ;

— la toxicité d'un traitement antibiotique longtemps poursuivi, mais là encore des cirrhoses étendues ont été découvertes chez des sujets vus pour la première fois, qui n'avaient pas présenté de manifestations pulmonaire et qui, de ce fait, n'avaient pas reçu de traitements médicamenteux particuliers (DI SANT'AGNESE en cite deux cas) ;

— enfin, on peut incriminer le processus morbide lui-même et sa chronicité. On sait que les affections chroniques sont susceptibles de s'accompagner d'une stéatose et d'une fibrose hépatiques. Nous avons vu, cependant, que la stéatose et la cirrhose ne sont pas, en matière de mucoviscidose, unies par des liens de cause à effet.

5) Enfin, dans un stade ultime, une *hypertension portale se développe*. En effet, la distorsion et le remaniement hépatique sont tels que, par un phénomène mécanique, des troubles circulatoires dans le système porte apparaissent.

-- Cette hypertension portale est *toujours secondaire* : tous les enfants chez lesquels on l'a trouvée étaient porteurs d'une cirrhose.

- *Elle est tardive.* En général, elle apparaît après l'âge de quatre ans.
- *Elle est lente,* probablement en raison du caractère clairsemé des lésions de fibrose au début.

Cette explication mécanique de l'hypertension portale paraît logique mais nous devons dire que dans aucune des observations citées, il n'est fait mention de l'état des veines dans les espaces portes. De même, nous n'avons pas trouvé de documents de splénoportographies.

A propos de ces cirrhoses avec hypertension portale au cours de la mucoviscidose, on peut poser le problème des rapports qui *existent entre elles et la fibro-angiomatose des voies biliaires* décrite par AUVERT, BOURRILLON, GRUMBACH à propos de deux observations [2, 14]. Il s'agit d'une affection qui se caractérise par un gros foie d'abord isolé, puis accompagné plus tard d'hypertension portale. Les fonctions hépatiques sont satisfaisantes. La splénoportographie avec manométrie montre une pression élevée dans le système porte sans obstacle vasculaire extra-hépatique. Anatomiquement, le foie apparaît segmenté par des bandes conjonctives, larges, épaisses, souvent confluentes et enserrant des îlots de parenchyme normal. Cette fibrose, qui ne présente pas d'éléments inflammatoires, enserre de très nombreux canalicules biliaires qui sont de formes irrégulières. La plupart de ces canaux sont vides, d'autres contiennent des concrétions biliaires ; d'autres enfin une sérosité d'œdème. Les vaisseaux portes sont écrasés. Les cellules hépatiques sont normales. « Le foisonnement quasi angiomateux des canalicules biliaires au sein de bandes conjonctives fait penser à une malformation congénitale, véritable maladie fibro-kystique des voies biliaires intra-hépatiques à retentissement vasculaire secondaire. »

Dans les deux observations d'AUVERT, BOURRILLON et GRUMBACH, il n'y a aucun argument clinique, biologique ou anatomique qui puisse faire penser à la mucoviscidose. A vrai dire, les recherches n'ont pas été orientées dans ce sens et il n'y a pas d'examen histologique du pancréas.

Cependant, il existe une certaine similitude sur le plan histologique entre les deux affections qui, au niveau du foie, déterminent des altérations très comparables des voies biliaires et du tissu de soutien dont l'aboutissant est, entre autres, une compression vasculaire avec hypertension portale.

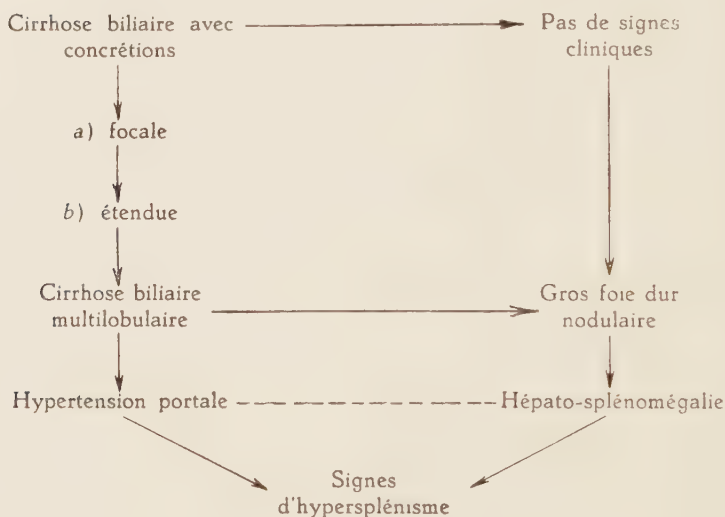
6) Il faut noter encore que les altérations cellulaires sont *peu marquées*, en dehors de la stéatose.

7) Enfin, que l'obstruction des canalicules biliaires n'entraîne pas de rétention biliaire (pas d'ictère, taux de la bilirubine sérique normal, et histologiquement pas de stase biliaire manifeste).

AU TOTAL

Il s'agit d'une cirrhose très particulière : *biliaire*, liée à l'obstruction des canaux biliaires par une substance amorphe ; cette cirrhose est au début *focale*, puis tend à devenir diffuse, en progressant lentement et de façon irrégulière. A un stade tardif, elle peut se compliquer d'hypertension portale.

Nous empruntons à DI SANT'AGNESE [9] le schéma suivant :



Il reste à expliquer pourquoi la fibrose biliaire focale est fréquente à la vérification anatomique — tout au moins pour les auteurs anglais et américains — alors que la cirrhose multilobulaire avec signes cliniques et hypertension portale est rare. Il semble que l'on puisse faire intervenir la gravité de la mucoviscidose dans ses formes habituelles qui fait que les enfants qui en sont atteints meurent vite. Les cirrhoses diffuses seraient le fait des formes moins graves, c'est-à-dire moins rapidement graves, et pour DI SANT'AGNESE, il s'agirait de formes où *l'atteinte hépatique est prédominante*. En effet, chez 4 des 7 malades dont il a rapporté l'observation, l'atteinte pulmonaire était légère ; chez deux, la concentration des électrolytes dans la sueur était anormale, mais à la limite des valeurs caractéristiques ; chez deux, l'atteinte pancréatique était discrète.

IV. — DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

Peut-on tirer des conclusions thérapeutiques de ce qui vient d'être dit ? Peu, à vrai dire.

— Si, comme il est vraisemblable, la cirrhose est secondaire à l'obstruction des canaux biliaires par un mucus anormal, le clinicien est bien mal armé. Tout au plus peut-on essayer d'agir sur les facteurs qui sont capables de hâter son évolution : infections, conditions circulatoires, régime.

— Dans les cas où existe une hypertension portale, les interventions de dérivations peuvent être envisagées dans certains cas ; bien entendu, elles n'ont qu'un rôle palliatif, en essayant d'éviter les hémorragies gastro-intestinales. Elles paraissent devoir être tentées dans une maladie où le patient ne vit, malheureusement, que d'expédients.

En définitive, si l'on confronte les données de la littérature et nos observations, on voit que les cirrhoses que nous rapportons sont, dans l'ensemble, conformes aux descriptions habituelles. Certains points méritent d'être signalés cependant :

1) Dans l'*observations n° 1*, les lésions de sclérose prédominaient, d'une part sous la capsule, ce qui est classique, et d'autre part, près de l'abouchement des gros troncs veineux sus-hépatiques dans la veine cave inférieure. Ce dernier point mérite peut-être d'être souligné.

2) Dans l'*observation n° 2*, malgré l'âge relativement avancé du malade, il n'a été constaté aucun signe d'hypertension portale.

CONCLUSIONS

Après revue de la littérature, les cirrhoses au cours de la mucoviscidose sont étudiées à propos de deux observations.

Leur fréquence, variable suivant les auteurs, n'est pas négligeable. Elle croît avec l'âge et en raison inverse, semble-t-il, de la gravité de la maladie. Les cirrhoses évoluées seraient le fait de *formes régionales*, à prédominance hépatique, de mucoviscidose.

Cliniquement, ces cirrhoses sont le plus souvent latentes. Un gros foie dur, nodulaire, peut révéler les formes étendues. L'ictère est exceptionnel. Un syndrome d'hypertension portale peut apparaître à un stade tardif. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales ; elles sont parfois perturbées dans les formes très évoluées.

Histologiquement, il s'agit de cirrhoses très particulières dont l'évolution se fait en trois stades :

- 1° *Cirrhose biliaire focale avec concrétions* caractérisée par la prolifération des canaux biliaires, obstrués par une sécrétion anormale, épaissie, et une réaction fibreuse.
- 2° Le processus s'étend lentement et une *cirrhose multi-lobulaire diffuse* est réalisée. Il est probable que l'infection, les facteurs nutritionnels jouent ici, comme dans les autres cirrhoses, pour hâter l'évolution.
- 3° A un stade tardif, une *hypertension portale* peut se manifester.

Le diagnostic présente des difficultés variables suivant le cas :

- si la mucoviscidose est connue, le diagnostic de cirrhose au début est difficile en raison de la latence habituelle de celle-ci ;
- si la mucoviscidose est méconnue, ce peut être le diagnostic étiologique d'une cirrhose ou d'une hypertension portale qui se pose. Les examens complémentaires, et surtout le test à la sueur, sont d'un grand intérêt dans ces cas. Le cadre des cir-

rhoses d'origine inconnue, avec ou sans hypertension portale, sera peut-être démembré, en partie, au profit de la mucoviscidose.

Pathogénie. — Il ne s'agit :

- ni d'une cirrhose nutritionnelle ;
- ni d'une cirrhose post-nécrotique ;
- mais d'une *cirrhose biliaire*, qui ne s'accompagne pas de signes de rétention biliaire.

Peu de conclusions thérapeutiques sont tirées de cette étude. Néanmoins, il paraît légitime de faire des interventions de dérivation dans certaines formes de cirrhose accompagnées d'hypertension portale.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LELONG

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDERSEN (D.H.). — Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: clinical and pathological study. (*Am. J. Dis. Child.*, 1938, 56 : 344.)
2. AUVERT (J.). — Les cirrhoses de l'enfant avec hypertension portale. Analyse de 5 cas. (*Revue Internationale d'Hépatologie*, 1955, n° 8.)
3. BODIAN (M.) (Editor). — Fibrocystic disease of the pancreas. (London, Heinemann, 1952.)
4. CAROLI, SOUPAULT, KOSSAKOWSKI, PLOCKER et PARADOWSKA. — La dilatation fibrokystique congénitale des voies biliaires intra-hépatiques. Essai de classification. (*Semaine Hôp. Paris*, 18 février 1958.)
5. CELLERS, BOURRILLON (J.). — Thèse, Paris, 1954.
6. CHAIKOFF (I.L.), CONNOR (C.L.) and BISKIND (G.R.). — Fatty infiltration and cirrhosis of the liver in depancreatized dogs maintained with insulin. (*Am. J. Path.*, 1938, 14 : 101.)
7. CRAIG (J.M.), GELLIS (S.S.) and HSIA (D.Y.). — Cirrhosis of the liver in infants and children. (*Am. J. Dis. Child.*, 1955, 90 : 299.)
8. CRAIG (J.M.), HADDAD (H.) and SHWACHMAN (H.). — The pathological changes in the liver in cystic fibrosis of the pancreas. (*A.M.A. Journal of Dis. of Child.*, 1957, 93 : 357-369.)
9. DI SANT'AGNESE (P.) and BLANC (W.A.). — A distinctive type of biliary cirrhosis of the liver associated with cystic fibrosis of the pancreas. (*Pediatrics*, 1956, vol. 18, n° 3.)
10. DI SANT'AGNESE (P.). — Fibrocystic disease of the pancreas with cirrhosis of the liver, in fibrocystic disease of the pancreas. (*18th Ross Pediatric Research Conference*, Colombus, 1956, p. 26.)
11. FARBER (S.). — Pancreatic functions and disease in early life: V. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. (*Arch. Path.*, 1944, 37 : 238.)
12. GATZIMOS (C.D.) and JOWITT (Rh.). — Jaundice in mucoviscidoses. Report of 4 cas. (*A.M.A. Journal Dis. Child.*, 1955, 89 : 182.)

13. GIBSON (J.B.) and ROGERS (N.W.). — Hypertension portale dans la maladie fibro-kystique du pancréas. (*Archives of Disease in Child.*, 1957, tome 32, n° 164.)
14. GRUMBACH (R.), BOURILLON (J.), AUVERT (J.). — Maladie fibro-kystique du foie avec hypertension portale chez l'enfant. (*Archives d'Anat. Path., Sem. des Hôp. de Paris*, 10 mai 1954.)
15. HSIA (D.Y.) and GELLIS (S.S.). — Portal hypertension in infants and children. (*A.M.A. Am. Journ. Dis. Child.*, 1955, 90 : 290.)
16. LANTERNIER. — *Thèse*, Lyon, 1950-1951.
17. LELONG (M.), LE TAN VINH, ALAGILLE (D.), BOIVIN (P.), TUPIN (J.). — Les cirrhoses cholestatiques de l'enfant. (*Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôp. de Paris*, 1957, n° 20 et 21, p. 621.)
- 17 bis. MAY (C.D.). — Cystic fibrosis of the pancreas. (Springfield, Thomas, 1954.)
18. PUGSLEY (H.E.) and SPENLE. — A case of cystic fibrosis of the pancreas associated with chronic pulmonary disease and cirrhosis of the liver. (*Ann. Int. Méd.*, 1949, 30, 1292.)
19. SHWACHMAN (H.), LEUBNER (H.), CATZEL (P.). — Mucoviscidoses. (In *Advances in Pediatrics*, vol. VII ; S.H. Levine editor, 1955, p. 249.)
20. SÉNÉCHAL (J.) et DUPIN (H.). — Foie et pancréas dans le kwashiorkor. (*Revue Internationale d'Hépatologie*, 1956, VI, p. 189.)
21. WEBSTER (R.) and WILLIAMS (H.). — Hepatic cirrhosis associated with fibro-cystic disease of the pancreas. (*Archives Dis. Child.*, 1953, 28, 343.)

